



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA**

**MODIFICACION DE LA PRUEBA DE CAMINATA DE SEIS MINUTOS EN
PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA QUE RECIBEN CLARITROMICINA
DURANTE 3 MESES.**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
NEUMOLOGIA PEDIATRICA.**

PRESENTA.

DR. JESÚS ANTONIO TOLEDO AGUILERA.

ASESOR DE TESIS.

DRA. ELIZABETH HERNANDEZ ALVIDREZ.



MÉXICO, D.F. DICIEMBRE 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Luz Arcelia Campos Navarro.
Directora de Educación e Investigación en Salud.
UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional La Raza IMSS.

Dra. Elizabeth Hernández Alvidrez.
Jefe de Neumología Pediátrica y
Profesora Titular del Curso de Especialización en Neumología Pediátrica
UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional La Raza IMSS.

Dr. Jesús Antonio Toledo Aguilera.
Médico Residente de sexto año de Neumología Pediátrica.
UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional La Raza IMSS.

MODIFICACION DE LA PRUEBA DE CAMINATA DE SEIS MINUTOS
EN PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA QUE RECIBEN
CLARITROMICINA DURANTE 3 MESES.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, 2 NORESTE DEL
D.F.

FECHA **28/03/2011**

DRA. ELIZABETH HERNANDEZ ALVIDREZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

MODIFICACION DE LA PRUEBA DE CAMINATA DE SEIS MINUTOS EN PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA QUE RECIBEN CLARITROMICINA DURANTE 3 MESES

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro

R-2011-3502-25

ATENTAMENTE

DR.(A). JAIME ANTONIO ZALDIVAR CERVERA

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud núm 3502

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS.

Gracias a Dios por haberme permitido realizar mis sueños como profesional, por haberme dado más de lo que un día soñé.

A mis Padres por su apoyo incondicional en los momentos difíciles durante estos años, ya que gracias a ellos soy Médico.

A todas aquellas personas que hicieron posible la realización de este trabajo de investigación, agradezco profundamente su cooperación y el tiempo dedicado.

INDICE

TITULO.....	3
RESUMEN.....	7
PALABRAS CLAVE	8
MARCO TEORICO.....	9
JUSTIFICACION.....	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
HIPOTESIS.....	19
OBJETIVOS.....	20
MATERIAL Y METODOS.....	21
VARIABLES DE ESTUDIO.....	23
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	29
RECURSOS, FINANCIAMIENTO.....	30
RESULTADOS.....	31
DISCUSIÓN.....	33
CONCLUSIONES.....	36
GRAFICAS Y TABLAS.....	37
CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	41
ANEXOS.....	42
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	49

RESUMEN.

Antecedentes. La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva que se produce por una mutación en el gen que codifica la proteína reguladora transmembranal de la FQ (CFTR). En el aparato respiratorio la enfermedad se caracteriza por la obstrucción de la vía aérea, infección bacteriana crónica por *Staphylococcus aureus* y/o *Pseudomonas aeruginosa* y una respuesta inflamatoria excesiva dominada por neutrófilos, con incremento en la concentración de citocinas proinflamatorias (IL-8, IL-1, IL-10, FNT- α), Leucotrieno B₄ y elastasa del neutrófilo, incluyendo α 1-antitripsina y el inhibidor de la proteasa secretora del neutrófilo, que termina ocasionando bronquiectasias y falla respiratoria.

Los macrólidos inhiben la producción y secreción de citoquinas proinflamatorias IL-1, IL-6, IL-8 y TNF α , disminuyen la formación de ion superóxido y de radicales libres y reducen la migración de neutrófilos; en pacientes con fibrosis quística colonizados crónicamente por *Pseudomonas aeruginosa* disminuyen el número de exacerbaciones pulmonares y consiguen discreta mejoría de la función pulmonar.

La prueba de caminata de 6 minutos evalúa la capacidad para realizar ejercicio, midiendo la distancia máxima caminada en terreno plano durante un período de 6 minutos siguiendo un protocolo estándar.

Objetivo. Medir si el empleo de claritromicina a dosis de 250mg/día durante 3 meses aumenta un 10% los metros recorridos en la prueba de caminata de 6 minutos en pacientes con fibrosis quística, que se atienden en el Servicio de Neumología Pediátrica del CMN La Raza IMSS. **Tipo de estudio.** Clínico, prospectivo, analítico, abierto de tipo antes y después

Variables Dependiente: Los metros recorridos en la prueba de caminata de 6 minutos. Independiente: claritromicina a dosis de 250mg/día durante 3 meses.

Tamaño de la muestra: La muestra se calculó deseando demostrar que hay una mejoría del 10% en los metros caminados en la prueba, con SD de 0.20, poder del 80% y nivel α de 0.05, de acuerdo a la tabla publicada por Hulley y col, n=21 pacientes. **Método.** Se incluyeron todos los pacientes con FQ que cumplieron con los criterios de selección. Se realizó espirometría y prueba de caminata de 6 minutos (6MWT) con técnica estandarizada inmediatamente antes y después del tratamiento. Se registraron datos clínicos, de laboratorio, función pulmonar, radiológicos y medicamentos administrados. Los pacientes recibieron claritromicina durante tres meses a dosis de 250mg/día, cada uno registró en un diario síntomas y medicamentos tomados. Cuando se presentó una exacerbación del proceso pulmonar se dio tratamiento antimicrobiano específico sin suspender o modificar dosis de la claritromicina, se citó mensualmente a los pacientes para exploración física y conteo de tabletas restantes. Los datos se registraron en el formato de recolección correspondiente. **Análisis estadístico:** Se procesó al análisis en el programa SPSS V20 reportamos medidas de tendencia central y dispersión, con IC 95%. Se empleó la prueba de Wilcoxon para variables relacionadas, Rho Spearman y Pearson para correlaciones, $\alpha=0.05$.

Resultados: Se estudiaron 12 pacientes con FQ (Md 13 años, 7-15) con diferentes grados de daño pulmonar. En la prueba 6MWT antes y después del tratamiento los pacientes recorrieron \bar{x} 365 metros y \bar{x} 426 metros respectivamente, con correlación positiva entre ellas ($r=0.53$ y $p=0.04$), la mejoría en metros recorridos fue Md 33m (Md 8.3%) ($p=0.002$); el VEF₁ mejoró \bar{x} 23% ($p=0.009$), Saturación percutánea de O₂ al medio ambiente (SpO₂) aumentó de \bar{x} 92 a 94% ($p=0.015$), el peso cambió de \bar{x} 35.8kg \pm 12 a 37.8kg \pm 13 ($p=0.003$) y la talla media de 1.44m \pm 0.19 a 1.46m \pm 0.18 ($p=0.003$). Dos pacientes presentaron una exacerbación pulmonar que no ameritó hospitalización. El evento adverso observado fue dolor abdominal

Conclusiones. En pacientes con FQ de 7 a 15 años de edad, la administración de Claritromicina a dosis de 250mg/día durante 3 meses se asoció a una mejoría estadísticamente significativa en los metros recorridos (6MWT), FEV₁, SpO₂, el peso y la talla.

PALABRAS CLAVE:

Fibrosis quística, prueba de caminata de 6 minutos, tolerancia al ejercicio, claritromicina

ABREVIATURAS:

FQ	Fibrosis quística
FEV ₁	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
FVC	Capacidad vital forzada
SpO ₂	Saturación percutánea de oxígeno
6MWTC	Prueba de caminata de seis minutos

MARCO TEORICO

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad congénita potencialmente letal, más común en la población de raza blanca, que se transmite de forma autosómica recesiva, y se caracteriza por una disfunción de las glándulas exocrinas, con alteraciones hidroelectrolíticas y de las mucoproteínas, produciendo secreciones anormalmente espesas.¹ Las manifestaciones clínicas son secundarias a la obstrucción de los órganos afectados, primordialmente pulmón, páncreas, intestino, hígado, vía biliar y genitales. Con una incidencia de 1 en 2000-5000 nacimientos, dependiendo del origen étnico y la zona geográfica de procedencia. En México se desconoce la prevalencia de FQ. Es la enfermedad crónica en la que la supervivencia se ha incrementado en los últimos 25 años, cuando se describió la enfermedad en 1938, la mortalidad oscilaba alrededor del 70% en el primer año de vida, pasando la mediana de supervivencia de 4 años hacia la década de 1960, a los 19 años en la de 1970, alcanzando de casi 40 años en décadas recientes en países desarrollados según datos de la Fundación Americana de Fibrosis Quística.²

En México y Latinoamérica las expectativas de supervivencia a inicios de la década de 1990 alcanzaban los nueve años en promedio, hoy en día la supervivencia promedio de un paciente con FQ en México es de 211.0 meses (IC95% 201.6 A 220.7) según archivos de la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística.^{3, 4}

Esta espectacular modificación de la expectativa de vida de estos enfermos se debe a los recientes avances en la asistencia con la puesta en marcha de unidades de fibrosis quísticas especializadas, estableciendo un correcto monitoreo y a la utilización de nuevas modalidades terapéuticas, así como el soporte nutricional del paciente.

El gen de la FQ localizado en el brazo largo del cromosoma 7 (región q31) se identificó y clonó en 1989, codifica la proteína CFTR (proteína reguladora de conductancia transmembranal de fibrosis quística) que se comporta como un canal del cloro activado por el AMPc, y permite el paso de cloro desde el citoplasma a la luz de las glándulas exocrinas.⁵ Existen más de 1500 mutaciones del gen CFTR, las cuales están asociadas a diferentes formas fenotípicas; en México la frecuencia de

la mutación $\Delta F508$ varía del 34.4% hasta 40.72% (Flores-Martínez y Cols.)⁶ y como segunda mutación la G542X con un 6.18% (Orozco y Cols.)⁷ Las diferentes mutaciones que afectan el CFTR producen un defecto en el transporte iónico, que se caracteriza por una impermeabilidad al cloro en las membranas apicales de las células epiteliales de las glándulas exocrinas, y por un incremento de la reabsorción de agua y sodio desde su luz, mientras permanecen intactos los canales del cloro activados por el calcio. Esto se traduce en unas secreciones insuficientemente hidratadas, de elevada viscosidad que pueden obstruir los conductos de los órganos afectados.

La función de CFTR es importante en la actividad de muchos órganos (células epiteliales en las glándulas del sudor, glándulas salivales, vías aéreas, epitelio nasal, conductos deferentes, de bilis, páncreas, epitelio intestinal), sin embargo se considera que el sitio más afectado, responsable de la alta morbilidad y mortalidad en FQ, es el pulmón.

En el aparato respiratorio la enfermedad se caracteriza por la obstrucción de la vía aérea, la infección bacteriana crónica y una respuesta inflamatoria excesiva. La alteración en el contenido de cloro como resultado del defecto en el CFTR en la vía aérea provoca: la inactivación de péptidos antimicrobianos salino-sensibles (beta-defensinas HBD-1, HBD-2), la alteración en la composición de fosfolípidos que impide el aclaramiento de secreciones, el incremento en la osmolaridad del líquido periciliar con espesamiento de secreciones, una hiperpolarización del interior de las células e inhibición del movimiento ciliar; todas las alteraciones reológicas del moco ocasionan una incapacidad para remover patógenos de la vía aérea, cuya presencia es capaz de provocar sobreproducción de mucinas. La infección crónica persistente inicialmente es por *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae* y finalmente la vía aérea es colonizada por *Pseudomonas aeruginosa*. Existe un proceso inflamatorio importante dominado por neutrófilos, con incremento en la concentración de citocinas proinflamatorias (IL-8, IL-1, IL-10, FNT- α y Leucotrieno B₄) y elastasa del neutrófilo, incluyendo α 1-antitripsina y el inhibidor de la proteasa secretora del neutrófilo. La intensa respuesta inflamatoria del huésped a esta bronquitis crónica produce más daño hístico y da por resultado las bronquiectasias y la falla respiratoria.⁸

La fibrosis quística es una enfermedad pleomórfica que tiene gran variabilidad clínica tanto en la forma de presentación, como en la edad de comienzo, gravedad y progresión de los síntomas de cada individuo. Los individuos con FQ rara vez presentan sintomatología respiratoria en el periodo neonatal; pero al paso del tiempo estos debutarán a la auscultación con espiración prolongada, sibilancias y estertores. Antes del primer año de vida las radiografías de tórax pueden ser normales o mostrar ciertas anormalidades como: engrosamiento peribronquial, áreas de consolidación, hiperinflación en grados variables y ocasionalmente imágenes reticulonodulares así como atelectasias lobares o segmentarias.

En el aparato digestivo, la mala absorción consecuencia de la insuficiencia pancreática exocrina, se presenta desde el nacimiento en el 85% - 90% de los niños portadores de FQ, manifestándose por esteatorrea, retraso en el crecimiento pondoestatural. La deficiencia de vitaminas liposolubles también se presenta si no se controla la mala digestión. Estos pacientes pueden llegar a presentar al nacimiento íleo meconial o en etapas posteriores de la vida cursar con un síndrome de obstrucción intestinal distal⁹

Desde el punto de vista funcional respiratorio, los cambios tempranos de la enfermedad consisten en un aumento de los cortocircuitos con alteraciones en la relación ventilación/perfusión (V/Q). En niños mayores es posible realizar espirometrías forzadas y pletismografía corporal ya sea con técnicas de dilución con helio en circuito cerrado o mediante lavado de nitrógeno en circuito abierto, así como difusión de monóxido de carbono (DLCO), estas muestran en general un patrón obstructivo con disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1), del flujo espiratorio medio (FEF 25-75) y en la relación volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada (VEF_1/CVF). Los volúmenes estáticos muestran en fases iniciales un patrón obstructivo, con aumento de la relación volumen residual/capacidad pulmonar total (VR/CPT), a expensas de aumento del volumen residual y aumento de las resistencias. Sin embargo conforme avanza el padecimiento revelan un patrón mixto (obstructivo/restrictivo), con caída en la capacidad vital (CV), y en la capacidad pulmonar total (CPT).¹⁰

De acuerdo con el Consenso Europeo del 2006 se establece el diagnóstico de FQ en presencia de al menos una característica fenotípica (enfermedad sinopulmonar crónica, alteraciones digestivas y nutricionales, síndromes de pérdida de sal, o ausencia bilateral de conductos deferentes), junto con una concentración de cloro en sudor de $>60\text{mmol/L}$ en dos determinaciones en días alternos mediante el test cuantitativo de iontoforesis con pilocarpina (QPIT), por el método de Gibson y Cooke.¹¹

El tratamiento de Fibrosis Quística es complejo debido a los múltiples órganos involucrados en la enfermedad así como a su marcada variabilidad, por lo que deberá realizarse en forma individualizada, integral y multidisciplinaria con el objetivo de minimizar y prevenir la destrucción progresiva del tejido pulmonar, así como el adecuado control del proceso infeccioso endobronquial.

Existen medidas terapéuticas básicas generales aerosolterapia con broncodilatadores, mucolíticos, Dornasa alfa recombinante humana, antibióticos nebulizados, kinesioterapia convencional, ejercicio físico y deporte, administración de oxígeno nocturno cuando se demuestre desaturación o continuo cuando el VEF_1 está por debajo del 30%, tratamiento antimicrobiano y macrólidos.

Los macrólidos son una compleja familia de antibióticos, se caracterizan por la presencia de un anillo lactónico con al menos uno de sus azúcares aminorados, ejercen sus efectos mediante la unión a la subunidad ribosomal 50s. Esta unión inhibe la traslocación del aminoacil RNA de transferencia y por ende la síntesis de polipeptidos bacterianos, tienen un amplio efecto antibiótico frente a bacterias Gram positivas aeróbicas, anaeróbicas, Gram negativas y organismos atípicos; recientemente diversos estudios han revelado sus propiedades anti-inflamatorias.¹²

Los macrolidos inhiben la producción y secreción de citoquinas proinflamatorias IL-1, IL-6, IL-8 y $\text{TNF}\alpha$, inhiben la expresión de la enzima óxido nítrico sintetasa inducible disminuyendo la formación de ion superóxido y de radicales libres teniendo un rol en condiciones pulmonares con predominio del componente oxidativo como en FQ. Reduce la migración de neutrófilos como resultado de una inhibición en la activación del factor nuclear B encargado de la transcripción de moléculas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral, moléculas intercelulares de

adhesión 1, y óxido nítrico sintetasa.¹³ Los macrólidos disminuyen la expresión de endotelina-1, un potente vasoconstrictor y broncoconstrictor natural; inhiben la expresión de genes productores de mucina de las células de epitelio bronquial, disminuyendo la producción de moco por las células caliciformes. La colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* ocurre en casi el 80% de los pacientes con Fibrosis Quística, los macrólidos modifican la virulencia disminuyendo la liberación de elastasa, proteasa, fosfolipasa y exotoxinas, disminuyendo los complejos inmunes séricos, la inflamación secundaria y la adherencia de *Pseudomonas aeruginosa* al epitelio respiratorio.^{14,15,16}

Diversos estudios sobre la eficacia de los macrólidos administrada entre uno y seis meses en paciente con fibrosis quística, han demostrado un incremento en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) de 3.6 a 6.2%.¹⁷ Los niveles del macrólido en las secreciones bronquiales pueden ser detectados hasta seis días después de la interrupción de la droga. Se acumula dentro del neutrófilo con disminución en la producción de citocinas llevando a una modulación directa sobre la respuesta inflamatoria del huésped a la infección, un efecto directo sobre factores de virulencia de *Pseudomonas aeruginosa*, incluyendo disminución en la producción de alginato y biopelícula por inhibición en la síntesis de proteína bacteriana, una modulación indirecta sobre el sistema inmune al reducir la virulencia bacteriana todo esto con una mejoría en la reología del esputo y una mejoría en la reactividad bronquial.^{18,19,20}

Los macrólidos tienen actividad inmunomoduladora y en pacientes con fibrosis quística colonizados crónicamente por *Pseudomonas aeruginosa* disminuyen el número de exacerbaciones pulmonares y consiguen discreta mejoría de la función pulmonar; son una modalidad terapéutica antiinflamatoria bien tolerada y clínicamente eficaz para mantener la función pulmonar, mejorando la calidad de vida relacionada con la salud de niños con Fibrosis Quística.^{21, 22, 23}

Dogru y colaboradores, en su estudio controlado, aleatorizado, doble ciego que incluyó 18 pacientes con FQ que recibieron claritromicina durante tres meses,

demonstraron disminución de citoquinas proinflamatorias IL-8, TNF α , y descenso en el porcentaje de exacerbaciones respiratorias.²⁴

Equi y colaboradores estudiaron 41 menores (18 hombres y 23 mujeres) entre 8 y 18 años de edad con un VEF₁ promedio del 61% (rango del 33 al 80%), los cuales recibieron azitromicina dosificada de acuerdo al peso, los menores de 40kg recibieron 250mg una vez al día y aquellos mayores de 40kg recibieron 500mg una vez al día, durante seis meses de tratamiento, los investigadores observaron en los pacientes un porcentaje de cambio del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) del 5.4% y de la capacidad vital forzada (CFV) del 3.9%.²⁵ La Cystic Fibrosis Foundation recomienda utilizar 250mg/día en menores de 40 kg y 500mg/día en mayores de 40 kg.²⁶

Saiman y colaboradores, en un estudio incluyeron 185 pacientes mayores de 6 años de edad con historia de colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* y un VEF₁ del 30%, de estos pacientes 15 tenían un peso menor de 40kg y recibieron azitromicina 250mg tres veces por semana, 72 pacientes con un peso mayor de 40kg recibieron 500mg del macrólido tres veces por semana y 98 sujetos placebo; durante 6 meses de tratamiento. Se observó un porcentaje de cambio del VEF₁ del 4.4% y de la CFV 3.7%.

Con relación a la dosis ideal de claritromicina como inmunomodulador no existe un consenso internacional, Schultz²⁷ reporta una relación de estudios donde se han empleado diferentes macrólidos (azitromicina, eritromicina, roxitromicina y claritromicina) en pacientes con panbronquiolitis difusa y en pacientes con fibrosis quística, ambas enfermedades con características clínicas muy similares. Las dosis empleadas fueron diversas pero la más utilizada de claritromicina fue 200mg/día durante varios meses. Pukhalsky Al²⁸ y colaboradores estudiaron los efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores de la claritromicina en pacientes con enfermedad pulmonar por fibrosis quística, emplearon una dosis de 250mg cada tercer día durante 12 meses, ellos observaron un incremento significativo en los valores del FEV₁ y FVC, así como una asociación con el cambio en la relación IFN- γ /IL-4 a favor del IFN- γ y mejoría en la respuesta linfocitaria tipo Th1. Por otro lado, Takeoka y colaboradores²⁹ refieren que los macrólidos inhiben la producción de

alginate (componente del biofilm producido por *P. aeruginosa*), disminuyen la motilidad de estas bacterias y aumentan la interacción de los neutrófilos, con una relación dosis dependiente. Por lo anterior para este estudio emplearemos la dosis de 250mg/día por acercarse a las dosis referidas y por contar en nuestra unidad con la presentación de tabletas de 250mg.

La prueba de caminata de 6 minutos (6MWT por sus siglas en inglés) evalúa la capacidad para realizar ejercicio, midiendo la distancia máxima caminada (dato clínico de mayor relevancia) en terreno plano durante un período de 6 minutos siguiendo un protocolo estándar. Ya fue validada y estandarizado en niños, se indica principalmente en niños con Fibrosis Quística, pero también ha demostrado su utilidad en casos de cardiopatías y pretransplante cardiaco y/o pulmonar. Aunque a la fecha se ha utilizado poco en pediatría.³⁰

Un estudio realizado en niños chilenos propone valores normales esperados en niños de 6 a 14 años, según sexo, edad y talla, utilizados por varios grupos chilenos.³¹

Geiger y colaboradores determinaron valores de normalidad en una población de 456 niños de 3 a 18 años, logrando estandarizar valores de distancia caminada de acuerdo a edad y sexo; ellos encontraron que a partir de los 9 años de edad, los varones caminaban una distancia mayor que las niñas.³² Li y colaboradores publicaron un estudio de 1445 niños chinos sanos en cual estandarizaron valores de normalidad considerando la talla como factor determinante para establecer la distancia caminada esperada y crearon un nomograma que establece normalidad de distancia caminada entre los percentiles 25 y 75.³³

Existen estudios publicados desde 1996 en los que se validó la prueba de caminata de 6 minutos en niños y adolescentes con fibrosis quística.

Cunha y colaboradores, realizaron un estudio en niños brasileños con fibrosis quística de 9 a 13 años de edad y concluyeron que esta prueba es reproducible y fácil de realizar, que la distancia caminada se relaciona con el estado nutricional, el

grado de obstrucción bronquial y el índice de Schwachman, y que es un parámetro adicional para determinar la capacidad física.

A la fecha no se han publicado estudios en niños mexicanos, relacionado con la prueba de caminata.

JUSTIFICACION

La Fibrosis Quística es una enfermedad autosómica recesiva, progresiva y mortal en la cual el grado de daño pulmonar determina la evolución de los pacientes, la gran mayoría fallece por cor pulmonale.

En estos enfermos existe un círculo vicioso de Inflamación-Infección-Destrucción pulmonar, lo que ha dirigido la investigación hacia varios fármacos que modifiquen el grado de inflamación de la vía aérea para tratar de reducir la velocidad del deterioro respiratorio.

Se sabe que los macrólidos tienen un efecto inmunomodulador y actualmente se utilizan en pacientes con fibrosis quística para disminuir el proceso inflamatorio. Los resultados han sido controversiales porque se ha observado mejoría clínica pero no todos los estudios han demostrado que disminuyan los marcadores de inflamación.

En el Servicio de Neumología Pediátrica no se han empleado macrólidos en forma rutinaria para controlar el proceso inflamatorio en estos pacientes, por lo que se requiere medir si al administrar claritromicina se obtiene un beneficio funcional, como mayor tolerancia al ejercicio (medido a través de la caminata de 6 minutos) y mejoría en el FEV₁ (medido mediante espirometría), en caso de corroborarse podría normarse su uso en el protocolo de manejo en este servicio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿El empleo de Claritromicina a dosis de 250mg/ día durante 3 meses aumentará los metros recorridos en la prueba de caminata de 6 minutos en pacientes con fibrosis quística, que se atienden en el Servicio de Neumología Pediátrica del CMN La Raza, IMSS?

HIPOTESIS

Hipótesis Nula: Los metros recorridos en la prueba de caminata de 6 minutos en pacientes con Fibrosis Quística se mantiene sin cambios después de recibir Claritromicina a dosis de 250mg/día durante 3 meses.

Hipótesis Alterna: Los metros recorridos en la prueba de caminata de 6 minutos en pacientes con Fibrosis Quística aumenta un 10% después de recibir Claritromicina a dosis de 250mg/día durante 3 meses.

OBJETIVO.

*Medir si el empleo de claritromicina a dosis de 250mg/día durante 3 meses aumenta un 10% los metros recorridos en la prueba de caminata de 6 minutos en pacientes con fibrosis quística, que se atienden en el Servicio de Neumología Pediátrica del CMN “La Raza” IMSS.

OBJETIVOS SECUNDARIOS.

*Medir si el empleo de claritromicina a dosis de 250mg/día durante 3 meses aumenta 5% la Saturación de O₂ al medio ambiente en los pacientes con fibrosis quística, que se atienden en el Servicio de Neumología Pediátrica del CMN “La Raza” IMSS.

*Determinar si el empleo de claritromicina a dosis de 250mg/día durante 3 meses aumenta 5% el VEF₁ en los pacientes con fibrosis quística, que se atienden en el Servicio de Neumología Pediátrica del CMN “La Raza” IMSS

METODOLOGIA

Universo de Trabajo:

Todos los pacientes con diagnóstico de FQ de 6 a 16 años que se atendieron en el servicio de Neumología Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza durante el 2011 y que cumplieron con los criterios de selección.

Diseño del estudio:

Clínico, prospectivo, analítico, abierto, de tipo antes y después.

Muestreo:

Consecutivo. Se invitó directamente a los pacientes con FQ que acudieron a la consulta de Neumología Pediátrica durante el 2011.

Criterios de Selección:

INCLUSIÓN.

Se incluyeron pacientes de 6 a 16 años con diagnóstico de Fibrosis Quística (FQ) confirmado con determinación de cloruros en sudor > 60 mEq/l o >95 mmol/l, que no habían presentado durante el mes previo al reclutamiento datos clínicos de exacerbación del proceso infeccioso pulmonar (tres o más de los siguientes: Menor tolerancia al ejercicio, pérdida de peso en el último mes, fiebre, aumento de la tos, aumento de la cantidad de esputo, incremento de la disnea, disminución del apetito, leucocitosis, necesidad o incremento de oxígeno suplementario), que no hubieran recibido antibióticos en las 3 semanas previas al estudio, que contaran con cultivo de esputo de las últimas 3 semanas, con reporte de química sanguínea (glucosa, urea, creatinina, BUN) y pruebas de función hepática (transaminasas, DHL, CPK, tiempos de coagulación, colesterol y proteínas) con vigencia no mayor a 3 meses y que aceptaran participar con carta de consentimiento informado.

NO INCLUSIÓN.

No se incluyeron pacientes con elevación de transaminasas tres veces por arriba del valor normal; con alteración en los tiempos de coagulación; que conocieran tener intolerancia a la claritromicina; que hubieran iniciado tratamiento con Alfa dornasa en los dos meses previos al estudio; ni con antecedente de incumplimiento terapéutico.

EXCLUSIÓN.

Pacientes que presentaran reacciones adversas importantes (alucinaciones, rash, sangrados, Stevens-Johnson); y abandono del estudio.

VARIABLES DE ESTUDIO

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Unidad de Medición
Variables Dependientes				
Prueba de caminata de 6 minutos	Prueba que evalúa la capacidad para realizar ejercicio, midiendo la distancia máxima caminada en terreno llano durante un período de 6 minutos Siguiendo un protocolo estándar.	Se realizó de acuerdo a la técnica estandarizada por la ATS, dentro de los siete días previos al inicio del tratamiento y siete días después de concluir los 3 meses de tratamiento.	Cuantitativa continua	- % Sat O2 - FC - FR - Metros recorridos
VEF1	Volumen espiratorio forzado del primer minuto, obtenido mediante espirometría	Se obtuvo mediante espirometría realizada de acuerdo a la técnica estandarizada por la ATS, dentro de los siete días previos al inicio del tratamiento y siete días después de concluir los 3 meses de tratamiento.	Cuantitativa	*Porcentaje del valor predicho para la edad y género.
Variable Independiente				
Clarithromicina	Antibiótico del grupo de los macrolidos que contiene un anillo de lactona de muchos miembros, al que se unen uno o más desoxiazúcares.	Se administró vía oral, los días lunes, miércoles y viernes de cada semana, en un periodo de 3 meses.	Nominal	250mg /día

Variables de Caracterización				
Edad	Periodo de tiempo durante el cual ha vivido una persona.	El tiempo referido en meses cumplidos a partir de la fecha de nacimiento referida.	Cuantitativa continua.	Meses
Genero	Categoría a la cual se asigna un individuo según al sexo que pertenece.	Lo referido en el expediente clínico.	Nominal	Masculino Femenino
Peso	Fuerza con la que un cuerpo es atraído hacia la tierra por la gravedad.	Se registró lo reportado en el expediente clínico, dentro de los siete días previos al inicio del tratamiento y siete días después de concluir los 3 meses de tratamiento.	Cuantitativa continua	gramos
Talla	Estatura o altura de un individuo. En posición de pie. Distancia del punto más alto de la cabeza en el plano sagital hasta la superficie en la cual está de pie y descalzo.	Se registró lo reportado en el expediente clínico, dentro de los siete días previos al inicio del tratamiento y siete días después de concluir los 3 meses de tratamiento.	Cuantitativa continua	cm
Exacerbaciones Del proceso infeccioso pulmonar	Incremento en la severidad de los síntomas del proceso pulmonar.	Se registró el número de eventos referidos en el diario del paciente	Cuantitativa continua	Número de eventos registrados durante el periodo

Antibióticos	Sustancia derivada de plantas, de hongos o de bacterias, o producida de forma sintética, que destruye o inhibe el crecimiento de microorganismos.	Se registró todos los antibióticos que se administraron durante el periodo de estudio.	Nominal	Ciprofloxacino Amoxicilina con Ac. Clavulánico Trimetoprim con Sulfametoxazol Dicloxacilina Ceftazidima Amikacina Imipenem Meropenem Vancomicina Fluconazol Anfotericina Otros Ninguno
IMC	Método que relaciona la estatura (m) con el peso (k), frecuentemente utilizado para valorar la cantidad de tejido graso	Se calculó de acuerdo a la fórmula $IMC = \text{peso} / \text{talla}^2$ Según los datos registrados en el expediente clínico.	Cuantitativo	Numérico
Oxígeno-terapia	La aplicación de oxígeno suplementario por arriba del 21% atmosférico con fines terapéuticos.	Se registró la indicación de su uso, reportado en el expediente clínico dentro de los siete días previos al inicio del tratamiento.	Nominal	Continuo Nocturno Solo con el ejercicio No amerita

<p>Efectos secundarios</p>	<p>Acción no deseada que producen algunos medicamentos los cuales normalmente desaparecen al suspender la administración de los medicamentos que los producen.</p>	<p>Lo reportado por el paciente o su familiar durante el periodo de estudio</p>	<p>Nominal</p>	<p>Dolor abdominal cefalea nausea sibilancia otros</p>
-----------------------------------	--	---	----------------	--

Método:

El mismo investigador (residente de neumología pediátrica), a los pacientes que cumplieron con los criterios de selección, previo al inicio del tratamiento les realizó espirometría pre y post-broncodilatador adrenérgico beta de acuerdo a los criterios de la ATS (anexo 1) (Espirómetro MicroLab ®), después de una explicación preliminar les realizó Prueba de caminata de 6 minutos como lo establece la ATS (anexo 2) en un sitio absolutamente plano, con una longitud de 30 metros, no transitado. No se suspendieron medicamentos, el paciente debió haber realizado un desayuno liviano, utilizó ropa cómoda y zapatos tenis. El objetivo fue caminar la mayor distancia posible en 6 min, lo más rápido posible, pero sin correr. Se colocaron 2 conos en los extremos de un tramo de 30 m, el paciente debió ir y volver tantas veces como le fue posible, pudo disminuir la velocidad o detenerse, para continuar si lo estimó y autorizado por el médico que realizó la prueba. Se evitó hablar y se solicitó mantener la concentración. Cada minuto se registró Sat O₂, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y metros recorridos. Al final se le preguntó los síntomas percibidos. Se registraron los datos en el reporte de la caminata (anexo 3).

Se tomaron del expediente clínico los resultados del reporte de química sanguínea (glucosa, urea, creatinina, BUN) y pruebas de función hepática (transaminasas, DHL, CPK, tiempos de coagulación, colesterol y proteínas) con vigencia no mayor a 3 meses.

Durante el periodo de estudio el paciente tomó una tableta de 250mg de claritromicina cada 24h durante 3 meses.

Cuando el paciente no pudo deglutir la tableta, ésta fue triturada y diluida en agua para su ingestión.

El paciente y/o cuidador registró en un diario (anexo 4) los síntomas que presentó, efectos adversos y medicamentos utilizados durante el estudio.

Como control de la administración del medicamento, se registró en el diario la dosis ingerida cada 24h y se solicitó traer el diario más los envases del medicamento a sus visitas médicas mensuales para contar las tabletas restantes.

Se instruyó al paciente y/o su cuidador para que en caso de presentar tres o más síntomas sugestivos de exacerbación del proceso infeccioso pulmonar se comunicara con los investigadores y se dio tratamiento antimicrobiano de acuerdo al reporte del cultivo de esputo, durante este periodo el paciente continuo con la administración de claritromicina sin modificar la dosis.

Al término de los 3 meses de tratamiento se realizo nueva espirometría con y sin broncodilatador adrenérgico beta; posteriormente se le realizó Prueba de caminata de 6 minutos, ambas de acuerdo a los criterios de la ATS.

Se realizo control de química sanguínea (glucosa, urea, creatinina, BUN) y pruebas de función hepática (transaminasas, DHL, CPK, tiempos de coagulación, colesterol y proteínas).

Se estableció que si durante el periodo de estudio algún paciente presentaba efectos secundarios y se decidía suspender el tratamiento, éste paciente se analizaría en un grupo de intención a tratar.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Como no encontramos publicaciones relacionadas con la administración de claritromicina en pacientes con fibrosis quística a los que se les haya medido tolerancia al ejercicio a través de una prueba de caminata de 6 minutos. La muestra se calculó basándose en que se desea demostrar que hay una mejoría del 10% en los metros caminados en la prueba, desviación estándar de 0.20, con un poder del 80% y un nivel α de 0.05, así que de acuerdo a la tabla publicada por Hulley y col³⁴ la $n=21$ pacientes.

ANALISIS ESTADISTICO

Se empleo el programa estadístico SPSS v20, se reportaron medidas de tendencia central y dispersión, con IC 95% y un nivel α de 0.05. Para el estudio de variables no paramétricas cuantitativas relacionadas se empleó la Prueba de rangos pareados de Wilcoxon, para la analizar la correlación entre variables cuantitativas se empleo r de Pearson, y para el análisis de variables cuantitativas y ordinales se utilizó Rho de Spearman.

CONSIDERACIONES ETICAS.

Este protocolo cumple con la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, normas institucionales, es de riesgo mayor al mínimo, fue autorizado por el Comité Local de Investigación con el No. R-2011-3502-25 y fue necesaria la carta de consentimiento informado.

RECURSOS

Recursos humanos:

Participaron médicos que forman parte de la investigación..

Recursos materiales:

Propios de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS

Recursos económicos:

Propios de la atención habitual de los pacientes.

FACTIBILIDAD.

El estudio fue factible porque existe la Clínica de Fibrosis Quística que lleva el registro de los pacientes con este diagnóstico, los expedientes se encuentran en el archivo clínico, el servicio de Neumología Pediátrica cuenta con espirómetro, oxímetros, kit para prueba de caminata y el medicamento está en el cuadro básico del hospital.

DIFUSION DE RESULTADOS.

El estudio se presenta como tesis para obtener el título de Neumología Pediátrica del alumno.

Se inscribirá como trabajo de investigación en congresos relacionados con la especialidad.

RESULTADOS.

Durante el 2011 fueron tratados en este servicio 42 pacientes con fibrosis quística, 23 de ellos se consideraron elegibles por edad, sin embargo 10 fueron excluidos por las siguientes razones: no aceptaron participar en el protocolo (n=5), encontrarse en el posoperatorio de una cirugía de pies (n=1), artropatía (n=1) o exacerbación pulmonar moderada (n=3); se incluyeron 13 pacientes que cumplían con los criterios de selección, de ellos uno abandonó el estudio en las primeras dos semanas por alteración de la dinámica familiar.

Características demográficas:

Se estudiaron 12 pacientes, con edad \bar{x} 12 \pm 2.9 años, Md 13 (mínima 7 y máxima 15) y distribución de 50% en cada género.

Medidas antropométricas:

Al inicio del estudio los pacientes presentaban peso \bar{x} 35.8kg \pm 12.4 y Md 39.1kg; talla \bar{x} 1.44m \pm 0.19 y Md 1.55m; e IMC \bar{x} 16.52kg/m² \pm 2.26 y Md 15.65, el 67% de los estudiados se encontraban entre las percentiles 25 y 50 para su edad.

Posterior al tratamiento con claritromicina el peso, la talla y el IMC incrementaron a \bar{x} 37.8kg \pm 12.9; \bar{x} 1.46m \pm 0.18; y \bar{x} 17.12kg/m² \pm 2.35 respectivamente (tabla 1), al analizar estos datos mediante la prueba de rangos pareados de Wilcoxon, $\alpha=0.05$ e Intervalo de Confianza (IC) 95%, se observó una diferencia estadísticamente significativa en las tres variables con p=0.003; p=0.003; y p=0.018 respectivamente.

Espirometría:

Con base en el porcentaje de los valores predichos de FEV₁ clasificamos el estado funcional respiratorio de los pacientes en normal $\geq 90\%$ (n=2); con enfermedad pulmonar leve 70-89% (n=3); moderada 40-69% (n=4) y grave < 40% (n=3).

Previo al tratamiento los porcentajes de los valores predichos fueron para FEV₁ \bar{x} 61.7% \pm 24.8 y Md 57.5% (mínimo 27 y máximo 95); FVC \bar{x} 72.1% \pm 16.2 y Md 68% (mínimo 47 y máximo 106); y la Relación FEV₁/FVC \bar{x} 74.3% \pm 17 y Md 74.5% (mínimo 50, máximo 102).

Al concluir el tratamiento los valores de FEV₁, FVC y Rel FEV₁/FVC habían aumentado a \bar{x} 76.3% \pm 17.1 Md 80%; \bar{x} 84.6% \pm 18.6 Md 83%; y \bar{x} 82.7% \pm 12.6 Md 87% respectivamente (tabla 2). Al comparar estas cifras se observó diferencia estadísticamente significativa (Wilcoxon, α =0.05 e IC 95%): p=0.009; p=0.013; y p=0.033 respectivamente. En esta muestra el VEF₁ aumentó en promedio 13.5% \pm 15.

Prueba de Caminata de 6 minutos (6MWT):

En la prueba 6MWT inicial (6MWTi) los pacientes recorrieron en promedio 365 metros (Md 375m, mínimo 180 y máximo 510 metros) cifra que mejoró después del tratamiento a \bar{x} 426 metros (Md 427m, 350-570m). Tabla 3. En cada paciente los metros recorridos antes y después del tratamiento tuvieron una correlación significativa (Pearson r=0.53 y p=0.04).

Se observó que los metros recorridos en la 6MWTi se correlacionaron en forma directamente proporcional con la talla inicial (Pearson r=0.6, p=0.02), pero no hubo relación con la edad ni con el IMC.

Al comparar la distancia recorrida en las 6MWT antes y después del tratamiento se observó mejoría \bar{x} 61.8metros (Md 33m, 10-270), donde la distancia inicial mejora en promedio 23.5% (Md 8%, 2-150) respecto al resultado de la prueba final, diferencia estadísticamente significativa (Wilcoxon p=0.002).

Ninguno de los pacientes de esta muestra realizó alguna parada.

Antes de iniciar el medicamento en estudio, la Saturación percutánea de O₂ al medio ambiente (SpO₂) medida previamente a la realización de la prueba 6MWT, fue \bar{x} 91.8% \pm 2.3 (Md 92.5%, 87-95) y al concluir los tres meses de administración de la claritromicina la SpO₂ aumentó en forma estadísticamente significativa a \bar{x} 93.4% \pm 2.7 (Md 94%, 88-97) (Wilcoxon p=0.015).

Con relación a la disnea y la fatiga observamos una disminución estadísticamente significativa entre lo reportado en la prueba inicial y la final del tratamiento, de acuerdo a la Escala de Borg (r=0.5, p=0.33 en ambas).

Las frecuencias respiratoria y cardiaca previas a la realización de la 6MWT, antes y después del periodo de tratamiento se describen en la tabla 3.

Cuando los pacientes se agruparon entre los que tuvieron o no, una mejoría mayor al 5% en los metros recorridos, se observó una correlación estadísticamente significativa con el grado de afectación funcional respiratoria (Spearman r= 0.6).

Sólo dos pacientes presentaron un evento de exacerbación del proceso infeccioso pulmonar de grado moderado durante el periodo de estudio, sin requerir hospitalización.

Tres pacientes mencionaron haber sentido una sensación de mejoría en la obstrucción nasal.

El efecto secundario reportado por los pacientes estudiados fue dolor abdominal leve a moderado, probablemente por gastritis y todos mejoraron con la administración de omeprazol. No se presentó ningún caso de alteraciones de la función hepática, sangrados, rash, cefalea u otro referido.

DISCUSION.

Las propiedades inmunomoduladora y antiinflamatoria de los macrólidos se han aprovechado en el tratamiento de pacientes con panbronquiolitis y fibrosis quística, en los que se han reportado resultados controvertidos tanto en la función pulmonar como en los datos clínicos, sin que a la fecha se haya establecido una dosis ideal, muy pocos estudios se han realizado en niños y no encontramos ningún estudio en el que se haya investigado el efecto de la claritromicina en la prueba de caminata de 6 minutos (6MWT).

El propósito del presente estudio fue analizar si la dosis de 250mg de claritromicina al día durante tres meses se asocia a una modificación de la prueba 6MWT; utilizada como herramienta para medir la capacidad física, también como evaluación extra a la clásica de la función pulmonar, y para estimar el desempeño de los pacientes en las actividades cotidianas.

En esta investigación incluimos 12 pacientes, de 7 a 15 años, distribuidos equitativamente en ambos géneros. El 33% con IMC por debajo de la percentil 25 para su edad.

En nuestro estudio al igual que lo mencionado por Lammers y cols. Encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la talla y los metros recorridos, sin embargo en nuestra muestra, previo al tratamiento, los metros recorridos fueron menores a lo reportado por Pereira y cols.³⁵ (365 m vs. 547 m), probablemente por cuestiones antropométricas.

Nuestros pacientes presentaban diversos grados de afección pulmonar medida por espirometría, y aún así observamos estadísticamente que la administración de claritromicina a la dosis mencionada se asocia a una mejoría en el peso, la talla, el IMC, la SpO₂ y la función pulmonar medida a través del FEV₁, la FVC y la Relación FEV₁/FVC, similar a lo reportado por Bosnar y cols.³⁶ quienes mencionan un incremento en el FEV₁ en 17 menores estudiados, aunque en nuestro estudio la mejoría fue mayor (de 3.6 a 6.2% vs 13.5% respectivamente), quizá influido por la dosis empleada y la talla de los pacientes.

Consideramos que la mejoría de estas variables podría estar relacionada a la menor inflamación de la vía aérea por inhibición de neutrófilos, disminución de elastasas y citocinas proinflamatorias, como lo ha referido Refika y cols.

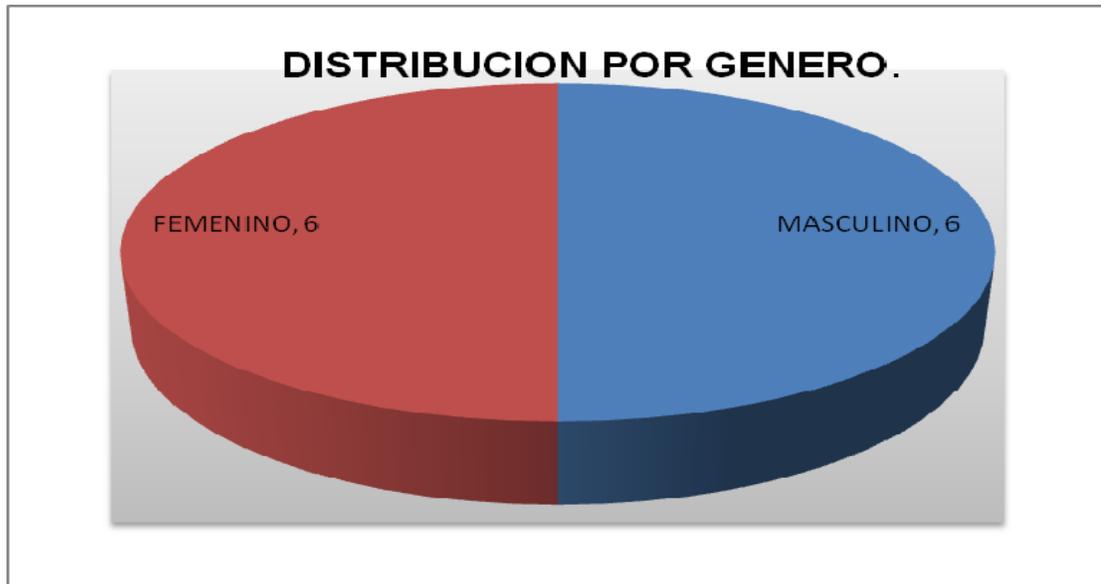
En las 6MWT el principal indicador de mejoría es la modificación positiva de los metros recorridos, y aunque en fibrosis quística no se ha establecido un número determinado de metros para considerar que un tratamiento es efectivo, a diferencia de la enfermedad pulmonar intersticial en adultos donde se considera mejoría cuando el incremento es por lo menos de 24, 25 metros como lo refieren Swigris y cols.³⁷ Y 54m en enfermedades obstructivas.³⁸ En este estudio encontramos que la media de mejoría fue de casi 62 metros y la mediana de 33m; aunque no tenemos un parámetro para comparar nuestros resultados, la mejoría en los otros datos clínicos (peso, talla, IMC, SpO2, FC e índices de disnea y fatiga) nos hace pensar que estas cifras son relevantes en niños con fibrosis quística de 7 a 15 años, por lo que habría que realizarse más estudios clínico-controlados.

CONCLUSIONES

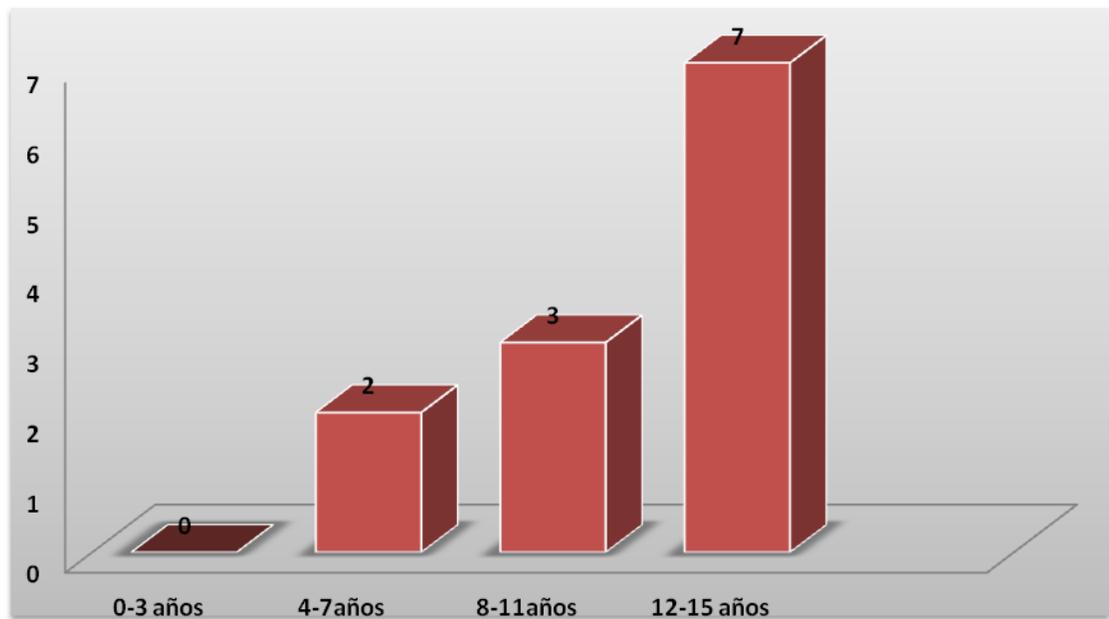
En el presente estudio observamos que la administración de 250mg de claritromicina cada 24h durante 3 meses se asoció a una mejoría estadísticamente significativa de los metros recorridos en la prueba de caminata de seis minutos en pacientes de 7 a 15 años con fibrosis quística, así como otros parámetros de función pulmonar como el FEV1, FVC, la relación FEV1/FVC.

En nuestra muestra el uso de claritromicina a dosis de 250mg/día durante 3 meses evidencia un incremento significativo del 8.3% los metros recorridos en la prueba de caminata de seis minutos (6WTC), un incremento del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) con Md13.5%, y el aumento de la saturación percutánea de Oxígeno (SpO2) al medio ambiente fue \bar{x} 93.4% \pm 2.7 ambiente del 2.0%.

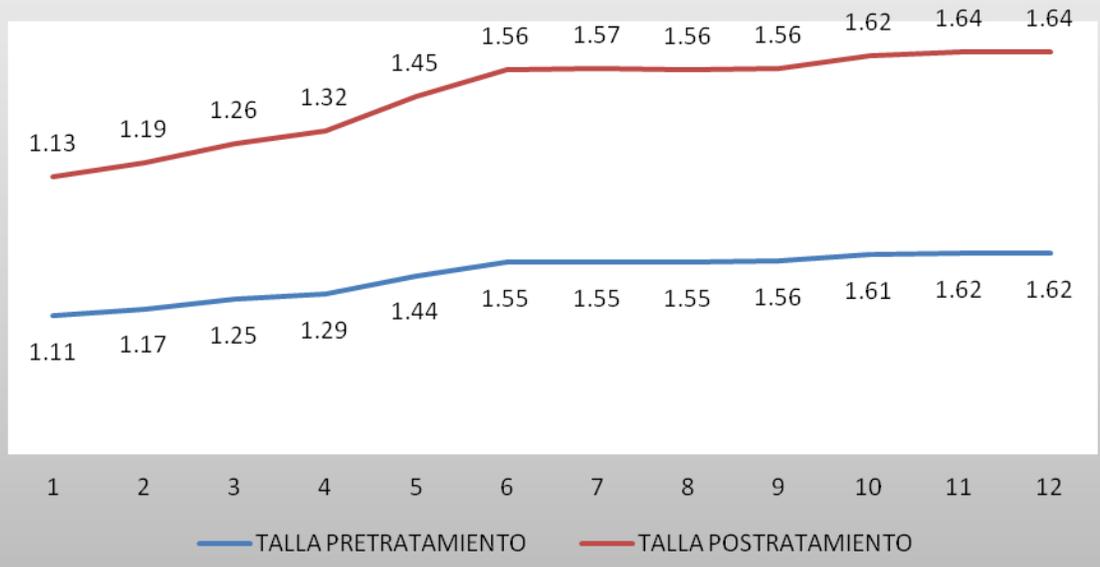
GRAFICAS Y TABLAS



DISTRIBUCION POR EDAD.



EVOLUCION DE LA TALLA .



EVOLUCION DEL PESO.

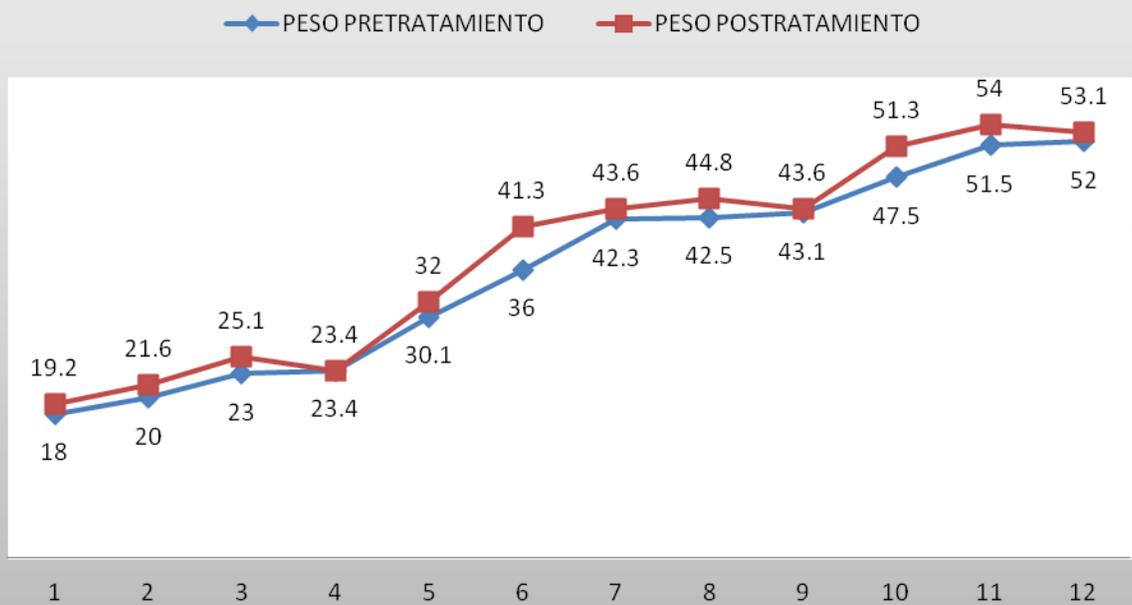


Tabla 1.
Comparación de valores obtenidos antes y después del tratamiento

Variable	Antes	Después	p
Peso (kg) $\bar{x} \pm SD$	35.78 \pm 12.44	37.75 \pm 12.86	0.003*
Md	39.1	42.45	
min	18	19	
max	52	54	
Talla (m) $\bar{x} \pm SD$	1.44 \pm 0.19	1.46 \pm 0.18	0.003*
Md	1.55	1.56	
min	1.11	1.13	
max	1.62	1.64	
IMC (kg/m ²) $\bar{x} \pm SD$	16.52 \pm 2.26	17.12 \pm 2.35	0.018*
Md	15.65	16.75	
min	14	13.4	
max	19.8	21.1	

*Rangos pareados de Wilcoxon

$\alpha=0.05$, IC95%

Tabla 2.
Comparación de valores obtenidos antes y después del tratamiento

Variable	Antes	Después	p
FEV1 (%) $\bar{x} \pm SD$	61.7 \pm 24.8	76.3 \pm 17.0	0.009*
Md	57.5	80	
min	27	40	
max	95	97	
FVC (%) $\bar{x} \pm SD$	72.1 \pm 16.2	84.6 \pm 18.6	0.013*
Md	68	83	
min	47	60	
max	106	119	
Rel FEV1/FVC $\bar{x} \pm SD$	74.3 \pm 17	82.7 \pm 12.6	0.033*
Md	74.5	87	
min	50	60	
max	102	97	

Tabla 3.
Comparación de valores obtenidos antes y después del tratamiento

Variable		Antes	Después	p
6MWT (m recorridos)	$\bar{x} \pm SD$	365±83	427±57	
	Md	375	427	
	min	180	350	
	max	510	570	
Sat O2 (%)	$\bar{x} \pm SD$	91.8±2.3	93.4±2.7	0.015*
	Md	92.5	94	
	min	87	88	
	max	95	97	
FC x'	$\bar{x} \pm SD$	93.9±11.4	87±10.2	0.023*
	Md	95.5	88.5	
	min	70	64	
	max	109	101	
FR x'	$\bar{x} \pm SD$	22.7±1.9	22.6±1.4	0.918*
	Md	22.5	23	
	min	20	20	
	max	28	24	
Disnea	$\bar{x} \pm SD$	0.58±0.8	0.17±0.4	
	Md	0	0	
	min	0	0	
	max	2	0	
Fatiga	$\bar{x} \pm SD$	0.67±0.8	0.25±0.4	
	Md	0.5	0	
	min	0	2	
	max	2	1	

*Rangos pareados de Wilcoxon

$\alpha=0.05$, IC95%



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Lugar y Fecha _____

Por medio de la presente, yo (padre o tutor) _____, acepto que participe mi hijo(a) _____ en el proyecto de investigación titulado: **“Modificación de la prueba de caminata de seis minutos en pacientes con fibrosis quística que reciben claritromicina durante 3 meses”** registrado en el Comité Local de investigación con el número _____. El cual se realizará en la UMAE Hospital General del CMN La Raza.

El objetivo del estudio es medir si el empleo de claritromicina durante 3 meses a dosis de 250mg/día mejora el resultado de la prueba de caminata de seis minutos en pacientes con fibrosis quística, esta prueba se utiliza para medir la capacidad para realizar ejercicio. Declaro que se me ha informado ampliamente por parte de los investigadores, sobre los riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de su participación en el estudio, El beneficio principal sería mejorar la capacidad para realizar ejercicio y la función respiratoria. Existe el riesgo de que presente efectos adversos como náuseas, vómitos, rash, dolor de cabeza y/o abdominal, alteración en las pruebas de función hepática, por lo que se podrá suspender el tratamiento.

Mi participación consistirá en administrar a mi hijo una tableta de 250mg de claritromicina diario durante tres meses, y permitir la realización de prueba de caminata de 6 minutos y espirometría antes y después del tratamiento. Asimismo continuará con sus estudios de control y tratamiento habitual establecido por los médicos de neumología y gastroenterología pediátricas.

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento. Así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que se le platee acerca del fármaco o de los procedimientos que se llevaron a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirar a mi hijo(a) del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe.

El Investigador me ha aclarado que no se me identificara en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.

Dra. Elizabeth Hernández Alvidrez

Nombre y firma del padre o tutor

Nombre y firma del Investigador

Dr. Jesús Toledo Aguilera

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del Investigador

Nombre y firma de Testigo

Nombre y firma de Testigo

ANEXO 1

RECOMENDACIONES DE LA ATS/ERS 2005 PARA MANIOBRA DE ESPIROMETRIA.

1. Calibrar el espirómetro verificar su calibración
2. Presentarse y explicar la prueba
3. Preparar al sujeto para la prueba.
 - a) Verificar contraindicaciones de la prueba.
 - b) Investigar tabaquismo, enfermedad reciente, uso de medicamentos (broncodilatadores y ejercicio intenso). Estas circunstancias se deben investigar pero no contraindican la prueba.
 - c) Procedimientos administrativos
 - d) Antropometría (pesar y medir al sujeto o paciente sin zapatos).
 - e) Variables de medio ambiente.
4. Instruir para la prueba:
 - a) Posición sentada con la cabeza ligeramente levantada.
 - b) Inhalar rápidamente y de manera completa
 - c) Posición correcta de la boquilla (circuito abierto)
 - d) Exhalar con máximo esfuerzo
 - e) Mantener esfuerzo de exhalación hasta que se indique terminación.
5. Demostrar la prueba
6. Realizar la maniobra: Circuito Cerrado:
 - a) Colocar al sujeto en la posición correcta.
 - b) Colocar pinza nasal
 - c) Colocar correctamente la boquilla (siempre una nueva).
 - d) Inhalar de manera completa y rápida (< 1 segundo)
 - e) Exhalación máxima hasta que no se pueda expulsar más aire mientras se mantiene la posición del tronco recta con el cuello ligeramente elevado.
 - f) Estimular vigorosamente durante la exhalación.
 - g) Inspiración máxima, nuevamente rápida y completa
 - h) Repetir las instrucciones y la demostración de la maniobra si es necesario.
 - i) Repetir un mínimo de tres buenas maniobras (generalmente no se requieren más de ocho).
 - j) Revisar la repetibilidad de la prueba y realizar más maniobras si es necesario) se pueden realizar hasta quince).
7. Realizar la maniobra: Circuito abierto:
 - a) Colocar al sujeto en la posición correcta.
 - b) Colocar la pinza nasal.
 - c) Inhalar de manera completa y rápida (< 1 segundo)
 - d) Colocar correctamente la boquilla (siempre una nueva).
 - e) Exhalación máxima hasta que no se pueda expulsar más aire mientras se mantiene la posición del tronco recta con el cuello ligeramente elevado.
 - f) Estimular vigorosamente durante la exhalación.
 - g) Repetir un mínimo de tres buenas maniobras (generalmente no se requieren más de ocho).
 - h) Revisar la repetibilidad de la prueba y realizar más maniobras si es necesario) se pueden realizar hasta quince).

ANEXO 2

LINEAMIENTOS PARA LA PRUEBA DE CAMINATA DE SEIS MINUTOS (ATS) 2005.

EQUIPO REQUERIDO PARA LA REALIZACION DE LA PRUEBA DE CAMINATA.

Cronómetro
Saturómetro
2 conos reflectantes
Una o más sillas
Fuente de oxígeno
Documentos de registro ad-hoc (anexo I)
Cartilla de escala visual análoga
Marcas en el suelo cada 3 metros de recorrido
Al menos dos operadores

PREPARACION DEL PACIENTE.

No suspender medicamentos, a no ser que el médico así lo indique
No debe hacerse en ayuno. Recomendar un desayuno liviano
No debe hacer ejercicio vigoroso al menos dos horas antes
Utilizar ropa cómoda, ojala zapatillas
Llevar ropa de recambio
Explicación preliminar

TECNICA DE LA PRUEBA DE CAMINATA DE SEIS MINUTOS.

Objetivo del test: Caminar la mayor distancia posible en 6 min.

Caminar lo más rápido posible, pero sin correr

Se colocarán 2 conos en los extremos de un tramo de 30 m.

Deberá ir y volver tantas veces pueda. La trayectoria debe ser lo más recta posible

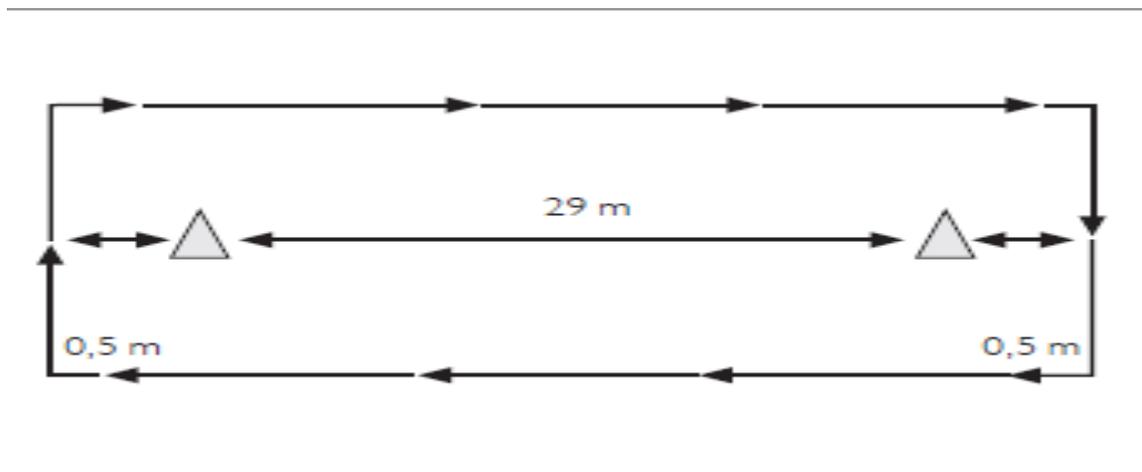
Puede disminuir la velocidad o detenerse, habrá sillas para descansar.

Puede continuar si lo estima y es autorizado por el operador

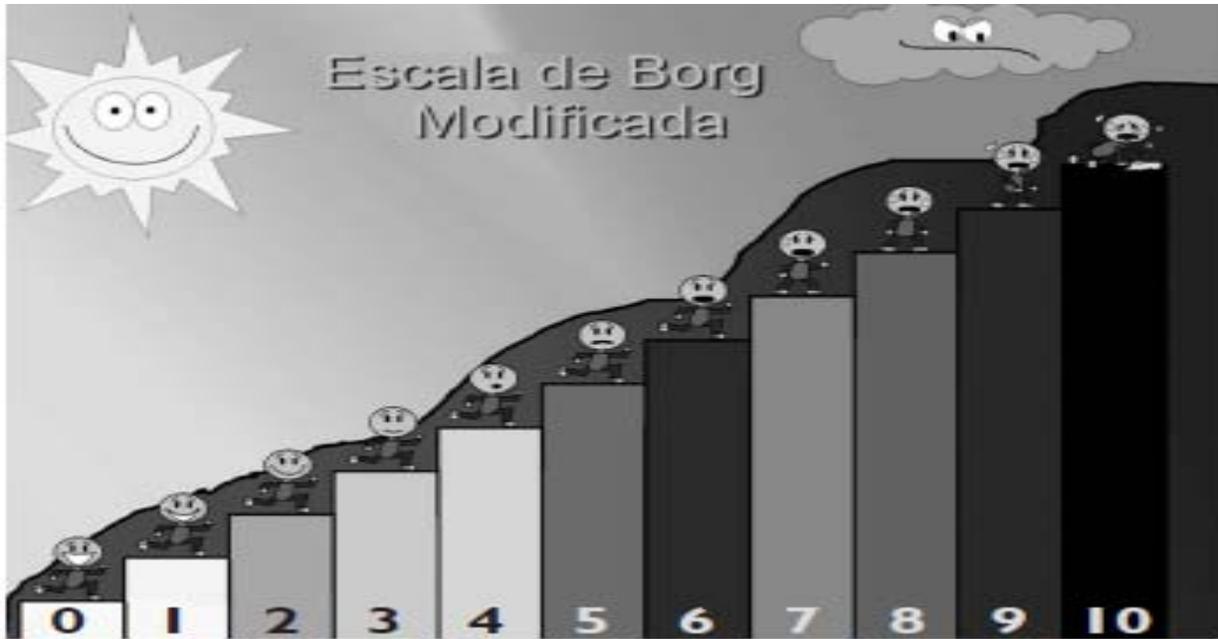
Evitar hablar y mantener la concentración. Cada 1 min. se le indicará el tiempo restante

Al final se le preguntarán los síntomas percibidos

RECORRIDO DURANTE LA PRUEBA DE CAMINATA.



ESCALA DE BORG (EVALUACION DE LA DISNEA).



FRASES RECOMENDADAS POR LA ATS.

Primer minuto: "lo está haciendo muy bien, faltan 5 min. para finalizar"

Segundo minuto: "perfecto, continúe así, faltan 4 min."

Tercer minuto: "está en la mitad del tiempo de la prueba, lo está haciendo muy bien"

Cuarto minuto: "perfecto, continúe así, faltan 2 min."

Quinto minuto: "lo está haciendo muy bien, falta 1 min. para acabar la prueba"

Sexto minuto: "pare, la prueba ha finalizado"

Avisar 15 segundos antes que resta ese tiempo para que finalice la prueba

Nombre		Fecha	
Sexo (H/M)	Edad (año)	Peso (Kg)	Talla (m)
Diagnóstico		Examinador	
Medicación (incluir dosis y horario)			

6MWT N° 1 30 metros				
Valores basales				
SaO2			(%)	
FC			(ppm)	
Disnea			(Borg)	
Fatiga EEII			(Borg)	
Vueltas	Metros	Tiempo	SaO2	FC
1	30			
2	60			
3	90			
4	120			
5	150			
6	180			
7	210			
8	240			
9	270			
10	300			
11	330			
12	360			
13	390			
14	420			
15	450			
16	480			
17	510			
18	540			
19	570			
20	600			
Valores finales 6MWT				
SaO2			(%)	
FC			(ppm)	
Disnea			(Borg)	
Fatiga EEII			(Borg)	
Distancia total caminada			(m)	
N° paradas			-	
Tiempo total paradas			(min)	

SaO2 (sentado, en reposo aire ambiente (%))
oxígeno suplement. (lpm)
SaO2 (con oxígeno suplement. (%))

Incentivo

min 1	<i>"Lo está haciendo muy bien, faltan 5 minutos"</i>
min 2	<i>"Perfecto, continúe así, faltan 4 minutos"</i>
min 3	<i>"Está en la mitad del tiempo de la prueba, lo está haciendo muy bien"</i>
min 4	<i>"Perfecto, continúe así, faltan dos minutos"</i>
min 5	<i>"Lo está haciendo muy bien, faltan un minutos"</i>
min 6	<i>Quince segundos antes de finalizar: "deberá detenerse cuando se lo indique" Al minuto 6: "pare, la prueba ha finalizado"</i>

Observaciones

ANEXO 4

DIARIO DEL PACIENTE CON FIBROSIS QUISTICA.

NOMBRE _____ **AFILIACION** _____

MES DE ESTUDIO: _____

CLARITROMICINA DOSIS. 250mg /día.

EFECTOS ADVERSOS *

DIA	SI	NO	Efectos Adversos*
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			
31			

- 1.- Dolor de Cabeza.
- 2.- Náuseas.
- 3.-Vómito.
- 4.-Dolor Abdominal.
- 5.-Ronchas
- 6.- Otros (especifique)

EXACERBACIONES**

Síntomas**	Fecha	Días.
Aumento Tos		
Aumento flemas		
Flemas más espesas		
Menor apetito		
Pérdida de peso		
Falta de aire		
Cansancio al caminar		
Coloración morada de labios y/o uñas		
Fiebre		
Mal aliento		
Otros.		

Antibióticos

NOMBRE	DOSIS	FECHA
Ciprofloxacino		
Amoxicilina-Clavulanato		
Trimetoprim/sulfametoxazol		
Ceftazidima		
Amikacina		
Imipenem		
Meropenem		
Vancomicina		
Fluconazol		
Anfotericina		
Otros.		

**** En caso de presentar 3 o más de estos síntomas sugestivos comunicarse con los investigadores.**

ANEXO 5

“Modificación de la prueba de caminata de seis minutos en pacientes con fibrosis quística que reciben claritromicina durante 3 meses”

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

NOMBRE: _____ **AFILIACION:** _____

GENERO: _____ **EDAD:** _____ meses **TRATAMIENTO:** Inicio _____ término: _____

PESO (g): _____ Inicio _____ final **TALLA (cm):** _____ inicio _____ final **IMC:** _____ inicio _____ final

COLONIZACIÓN CRÓNICA: _____ Sí _____ No

DESARROLLO DEL CULTIVO PREVIO AL ESTUDIO: _____

ESPIROMETRIA PRETRATAMIENTO.

PARAMETRO.	Prebroncodilatador	Postbroncodilatador	% DE CAMBIO
FVC.			
FEV1			
FEV1/FVC			

ESPIROMETRIA POSTRATAMIENTO.

PARAMETRO.	Prebroncodilatador	Postbroncodilatador	% DE CAMBIO
FVC.			
FEV1			
FEV1/FVC			

TEST DE CAMINATA DE 6 MINUTOS.

PARAMETRO.	PRETRATAMIENTO	POSTRATAMIENTO.
Sat O2 (%)		
FC.		
Disnea (Borg)		
Fatiga		
Distancia total caminada (m)		
Número de paradas		
Tiempo total de paradas (min)		

EXACERBACION DE PROCESO INFECCIOSO PULMONAR (FQ).

Fecha	Antibióticos	Días Tx.	Vía Admon.	Días EIH	Cultivos	COLONIZACION (crónica / aguda)	Oxígeno suplementario

TRATAMIENTO HABITUAL:

Oxígeno suplementario: () No amerita () Continuo () Nocturno () Con ejercicio

() Alfa dornasa () Soluc. Hipertónica () Esteroides inhalados () Broncodilatadores () Montelukast

() Enzimas Pancreáticas () Polivitaminas () Omeprazol () Metoclopramida () Sulf. Zinc () Insulina

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

-
- ¹ Barrio Gómez de Agüero, G. Garcia Hernandez, S. Garther. Protocolo de diagnostico y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71(3):250-264.
- ² Salcedo Posadas, R. Girón Moreno, B. Beltran Bengoechea. Tratamientos complementarios en fibrosis quística: evidencia de su beneficio terapéutico y recomendaciones sobre su uso. *An Pediatr* 2004;58(1):39-44.
- ³ Lezana FJL, Maza GD, Lezana FMA. Fibrosis quística en México: análisis de sus principales aspectos epidemiológicos. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1994;51:305-10.
- ⁴ Lezana FJL y colaboradores. Fibrosis Quística. Guías Clínicas para el Diagnóstico y Tratamiento. Academia Mexicana de Pediatría. Sociedad Mexicana de neumología y Cirugía de Tórax. Ed. Intersistemas. México 2008:5-7.
- ⁵ Iolo J M Divil. Recent advances in cystic Fibrosis. *Arch Dis Child* 2001;85:62-66.
- ⁶ Flores-Martinez SE, Dean M, Saiki RK, Gallegos Arréola MP, Morán. Mogel MC, Sánchez-Corona J. Molecular analysis of northwestern Mexican patients with cystic fibrosis: screening of 10 know mutations. *Mutations in brief no. 185 Hum Mutat*. 1998; 12:217-8.
- ⁷ Orozco L, Velázquez R, Zielenski J, Tsui LP, y col, Spectrum of CFTR mutations in Mexican cystic fibrosis patients: identification of five novel mutations (W1098C, 846delT, P750L, 4160insGGGG and 297-IG-A). *Hum Genet*. 2000; 106:360-5.
- ⁸ Refika Hamutau, Jan M. Rowland, Monica V. Horn. Clinical Finding and Lung Pathology in children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 165: 1172-1175.
- ⁹ L. Maíz, F. Baranda, R. Coll, C. Prados, M. Vendrell. Normativa del diagnostico y el tratamiento de la afección Respiratoria en la Fibrosis Quística. *Arch Bronconeumol* 2001;37:316-324.
- ¹⁰ Marostica PJC, Weist AD, Eigen H, y col. Spirometry in 3-to 6 year-old children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166:67-71.
- ¹¹ Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the páncreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*. 1959;23:545-9.
- ¹² McArdle JR, Talwalkar JS. Macrolides in cystic fibrosis. *Clin Chest Med*. 2007;28:347-60.
- ¹³ Sharma S, Jaffe A, Dixon G. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease: therapeutic implications for asthma and cystic fibrosis. *Paediatr Drugs*. 2007;9:107-18.
- ¹⁴ Shinkai M, Henke MO, Rubin BK. Macrolide antibiotics as immunomodulatory medications: proposed mechanisms of action. *Pharmacol Ther*. 2008;117:393-405.
- ¹⁵ Tamaoki J, Kadota J, Takizawa H. Clinical implications of the immunomodulatory effects of macrolides. *Am J Med*. 2004;117 Suppl 9A:5S-11S.
- ¹⁶ Targowski T, Jahnz-Rózyk K. Immunomodulatory properties of macrolides. *Pol Merkur Lekarski*, 2008;25:408-11.
- ¹⁷ Bosnar M, Bosnjak B, Cuzic S. Azithromycin and clarithromycin inhibit lipopolysaccharide- induced murine pulmonary neutrophilia mainly through effects on macrophage-derived granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleucina -1beta. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;331:104-13.
- ¹⁸ Shinkai M, Rubin BK. Macrolides and airway inflammation in children. *Paediatr Respir Rev*. 2005;6:227-35.
- ¹⁹ Yalcin E, Kiper N, Ozcelik U, Dogru D. Effects of claritromycin on inflammatory parameters and clinical conditions in children with bronchiectasis. *J Clin Pharm Ther*. 2006;31:49-55.
- ²⁰ Basygit I, Yildiz F, Ozkara SK. The effect of clarithromycin on inflammatory markers in chronin obstructive pulmonary disease: preliminary data. *Ann Pharmacother* 2004;38:1400-5.

-
- ²¹ Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, Lands LC. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:1707-15.
- ²² Ordoñez CL, Stulbarg M, Grundland H, Liu JT. Effect of clarithromycin on airways obstruction and inflammatory markers in induced sputum in cystic fibrosis a pilot study. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32:29-37.
- ²³ Banerjee D, Honeybourne D, Khair OA. The effect of oral clarithromycin on bronchial airway inflammation in moderate-to-severe stable COPD: a randomized controlled trial. *Treat Respir Med*. 2004;3:59-65.
- ²⁴ Dogru D, Dalgic F, Kiper N. Long Term clarithromycin in cystic fibrosis: effects on inflammatory markers in BAL, and clinical status. *Turk J Pediatr*. 2009;51:416-23.
- ²⁵ Luis E. Vega-Briceño, Ignacio Sánchez. Macrólidos en Fibrosis Quística, pasado, presente y futuro. *Rev. Chil. Ped*. 2005;76:559-66
- ²⁶ Flume A., O'Sullivan BP, Robinson KA., Goss CH, Mogayzel, Jr. P J. Et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;76: 957–969.
- ²⁷ Schultz MJ, Macrolide activities beyond their antimicrobial effects: macrolides in diffuse panbronchiolitis and cystic fibrosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004;54: 21-28.
- ²⁸ Pukhalsky AL, Shmarina GV, Kapranov NI, Kokarovtseva SN, Pukhalskaya D et Kashirskaja N. Anti-inflammatory and immunomodulating effects of clarithromycin in patients with cystic fibrosis lung disease. *Mediators of Inflammation*. 2004; 13:111-117.
- ²⁹ Takeoka, K., Ichimiya, T, Yamasaki T. The *in vitro* effect of macrolides on the interaction of human polymorphonuclear leukocytes with *Pseudomonas aeruginosa* in biofilm. *Chemotherapy*. 1998;144:190-7.
- ³⁰ Daniel Zenteno, Homero Puppo, Ramiro González, Ricardo Kogan. Test de marcha de 6 minutos en pediatría. *Rev. chil. enferm. respir*. 2007; 2(2):109-114.
- ³¹ Escobar M, López A, Veliz C, Cristomo S y Pinochet R. Test de Marcha en 6 minutos en niños Chilenos. *Kinesiología* 2001; 62: 16-20.
- ³² Geiger R, Strasak A, Tremel B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V, Geiger H, Loekinger A and Stein J. Six-Minute Walk Test in Children and Adolescents. *J Pediatr* 2007; 150: 395-9.
- ³³ Albert M. Li, Jane Yin, Jun T Au, Hung K So, Tony Tsang, Eric Wong, Tai F Fok, Pak C Ng. Standard reference for the 6-minute walk test in healthy children aged 7 to 16 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007.
- ³⁴ Hulley SB, Cummings S, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. *Designing Clinical Research. An epidemiologic approach*. Browner WS. Estimating sample size and power: The nitty-gritty. Lippincott Williams & Wildins. 2001, Second edition. Pag: 65-91.
- ³⁵ Pereira FM, Ribeiro MAGO, Ribeiro AF, Toro AADC, Hessel G, Ribeiro JD. Functional performance on the six-minute walk test in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 201;37(6):735-744.
- ³⁶ Bosnar M, Bosnjak B, Cuzic S, Hrvacic B, Marjanovic N, Glojnaric I, Culic O, Parnham MJ, Erakovic Haber V. Azithromycin and clarithromycin inhibit lipopolysaccharide-induced murine pulmonary neutrophilia mainly through effects on macrophage-derived granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-1beta. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009 ;331(1):104-13. Epub 2009 Jul 24.
- ³⁷ Swigris JJ, Wamboldt FS, Behr J, et al. The 6 minute walk in idiopathic pulmonary fibrosis: longitudinal changes and minimum important difference. *Thorax*. 2010;65:173-177
- ³⁸ Luna PE, Domínguez FME, Rodríguez PA, Gómez HJ. Estandarización de la prueba de caminata de 6 minutos en sujetos mexicanos. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2000;13:205-210.